

**Aquaphérèse : ultrafiltration
pour la prise en charge de
l'insuffisance cardiaque**

Avis du CEDIT
Mars 2015

Alexandre Barna

Emmanuel Charpentier

Bjorn Fahlgren

Vincent Looten (interne de santé publique)

Pr. Loïc Guillevin

Table des matières

1. Aspects techniques.....	7
2. Aspects médicaux.....	9
2.1. Bases physiopathologiques de l'ultrafiltration versus diurétiques	10
2.2. Recommandations sur la place de l'ultrafiltration dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive	11
2.3. Analyse des données disponibles sur l'ultrafiltration	13
2.3.1. L'ultrafiltration chez les patients en insuffisance cardiaque aiguë congestive.....	13
2.3.2. L'ultrafiltration chez les patients en insuffisance cardiaque chronique.....	16
2.4. Etudes en cours ou non publiées.....	19
2.5. Méta-analyses disponibles.....	19
2.6. Résumé sur l'aspect médical	21
3. Aspects économiques et médico-économiques	22
4. Aspects organisationnels	23
5. Conclusion et discussion	24
6. Recommandations du CEDIT	25

RESUME

Le CEDIT a été saisi par l'AGEPS pour évaluer l'intérêt et la place à réserver à la méthode thérapeutique appelée « aquaphérèse », processus visant à réduire de manière non pharmacologique la surcharge hydrosodée des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive.

Aspects techniques : Le terme « ultrafiltration » désigne l'extraction d'eau du système vasculaire via une membrane, soit par hémodialyse soit par hémofiltration. Le terme « aquaphérèse » désigne une ultrafiltration par hémofiltration réalisée spécifiquement à l'aide du système Aquadex FlexFlow™, appareil portable produit par la société Gambro. Il s'agit d'une technique moins contraignante qui se caractérise par un volume de sang extracorporel faible d'environ 35 ml, par un débit sanguin de 10 à 40 ml/min et d'un débit d'extraction qui peut être réglé entre 10 et 500 ml par heure, le prélèvement et la réinjection s'effectuant par des veines périphériques.

Aspects médicaux : L'ultrafiltration a fait l'objet d'études cliniques (dont certaines avec le système d'aquaphérèse Aquadex FlexFlow™), rapportant des avantages mais également des inconvénients par rapport au traitement diurétique. Aucune étude ne permet d'affirmer un bénéfice clinique supérieur versus les diurétiques. Selon les recommandations américaines et européennes actuelles, l'ultrafiltration apparaît comme une alternative aux diurétiques, utile aux patients en insuffisance cardiaque aiguë congestive résistants ou ayant une contre-indication aux diurétiques. Or, il n'existe pas de définition consensuelle de la résistance aux diurétiques, et elle continue d'être du domaine de l'appréciation du clinicien. Les études concernant l'utilisation de l'ultrafiltration dans l'insuffisance cardiaque chronique ouvrent des perspectives de recherche favorables.

Aspects médico-économiques : Selon le fabricant, un kit à usage unique, d'une durée d'utilisation maximale de 72 heures, coûte environ 700€. Le codage CCAM le plus probable associé à l'utilisation de l'aquaphérèse serait « séance d'ultrafiltration plasmatique » (FEJF009) tarifé à 44.53 €, qui ne couvre que partiellement cette procédure mais qui n'a été utilisé que dans 52 cas (36 séjours) en 2014 à l'AP-HP. Aucune étude médico-économique française n'est actuellement disponible. Du point de vue médico-économique, l'intérêt de l'aquaphérèse reposerait sur une réduction des durées d'hospitalisation et du nombre de ré-hospitalisations, ce qui n'est pas clairement établi du fait des résultats peu solides observés dans les études cliniques. (ex : résultats différents entre les analyses médico-économiques québécoise et britannique) et des difficultés d'extrapolation au système de soins français.

Aspects organisationnels :

L'acquisition de l'aquaphérèse doit faire l'objet d'une réflexion multidisciplinaire au sein de

l'hôpital (cardiologues, anesthésistes-réanimateurs, transfuseurs etc.) et d'une formation spécifique des personnels impliqués. Il semblerait que l'aquaphérèse peut être réalisée dans certaines conditions en structure de soins ambulatoire comme l'hôpital de jour.

Recommandations du CEDIT :

- Donner la possibilité à l'AP-HP d'acquérir et d'utiliser le système d'aquaphérèse Aquadex FlexFlow™ de la société Gambro, pour des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive qui ont une contre-indication ou résistent au traitement médicamenteux, notamment par diurétiques. En effet, chez ces patients, l'aquaphérèse permettrait de répondre à un besoin non complètement couvert et constituerait une alternative thérapeutique utile.
- Cette technologie devrait être installée dans un nombre limité de centres prenant en charge ce type de patients et où les contraintes organisationnelles et la coopération entre les différents professionnels de santé permet d'espérer des résultats favorables.
- Selon les données économiques disponibles, le coût d'une prise en charge impliquant cette technologie dépasserait celui de l'acte CCAM correspondant à cette activité. Dans le cas où cette technologie serait adoptée à plus large échelle, une démarche visant à revaloriser l'acte ou les GHS correspondants pourrait être envisagée.
- Malgré les études déjà disponibles, une étude visant à mieux préciser la place de l'aquaphérèse dans la stratégie thérapeutique et à identifier les patients pouvant bénéficier au mieux de cette technologie serait utile. Si une évaluation nationale était envisagée, un PHRC avec un critère secondaire économique ou éventuellement un PRME seraient adaptés à l'évaluation de l'aquaphérèse au stade actuel de son développement.

EXECUTIVE SUMMARY

The CEDIT assessed the value of the therapeutic method called "aquapheresis", process aiming to reduce in a non-pharmacological way the fluid overload of patients with congestive heart failure.

Technical aspects: The term "ultrafiltration" designates the water extraction from the vascular system via a membrane, either by hemodialysis or by haemofiltration. The term "aquapheresis" refers to a haemofiltration specifically performed using the Aquadex FlexFlow™ system, a portable device produced by the manufacturer Gambro. This is a less constraining technique characterized by a low extracorporeal blood volume of about 35 ml, a blood flow rate of 10 to 40 ml / min and an extraction rate which can be adjusted between 10 and 500 ml per hour, the blood is withdrawn and infused via peripheral veins.

Clinical aspects: Ultrafiltration was tested in several clinical studies (some using the aquapheresis system Aquadex FlexFlow™), reporting advantages but also drawbacks compared to diuretic therapy. No study showed a superior clinical benefit versus diuretics. According to current American and European guidelines, ultrafiltration appears beneficial to patients with acute congestive heart failure resistant to diuretics or for whom they are counter indicated. Yet there is no consensual definition of what resistance to diuretics means, which continues to be a clinical judgment. Studies on the use of ultrafiltration in chronic heart failure open favorable prospects for research.

Economic aspects: According to the manufacturer, a disposable kit for a maximum service life of 72 hours, costs about € 700. The most likely DRG code associated with the use of aquapheresis in French hospitals would be "plasma ultrafiltration session" (FEJF009 of the French CCAM) priced at € 44.53, which covers only partially the cost of this procedure but was used only in 52 cases (for 36 patients) during 2014 at the Paris University Hospital (AP-HP). No French economic evaluation is currently available. From an economic point of view, the interest of aquapheresis would be based on a reduction in hospital stay and the number of re-hospitalizations, but this has not been clearly demonstrated due to the fragile results observed in clinical studies. (E.g. a different result between the Canadian and the British health economic analyzes) and extrapolation difficulties to the French health care system.

Organizational aspects: The acquisition of the aquapheresis must involve a multidisciplinary analysis within the hospital (cardiologists, anesthetists, transfusion specialists, etc.) and specific training of staff involved has to be ensured. It seems that aquapheresis can be performed under certain conditions in outpatient healthcare facilities, such as day hospital.

Recommendations of CEDIT:

- Give the possibility to AP-HP to acquire and use the system of aquapheresis Aquadex FlexFlow™, for patients with congestive heart failure who have a contraindication or resist to drug treatment, in particular diuretics. Indeed, for these patients, the aquapheresis would satisfy a medical need not completely covered and would be a useful therapeutic alternative.
- This technology should be installed in a limited number of centers treating this kind of patients and where the organizational constraints and the cooperation between different health professionals leave room for hope of favorable results.
- According to available economic data, the cost of care involving this technology would exceed that of the French CCAM procedure for this activity. In the event that this technology is adopted on a larger scale, an action aimed at upgrading the procedure or the corresponding DRG could be considered.
- Despite already available research, a study to better define the use of aquapheresis and identify patients who could benefit the most of this technology would be useful. If a national evaluation was to be considered, a PHRC with economic secondary criteria or a PRME would be suitable for evaluating aquapheresis at this stage of development.

Le CEDIT a été saisi par l'AGEPS pour évaluer l'intérêt et la place à réserver, à l'AP-HP, à l'aquaphérèse, méthode qui vise à réduire de manière non pharmacologique la surcharge hydrosodée des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive.

Simplification des techniques d'ultrafiltration proposées depuis de nombreuses années, l'aquaphérèse est une technologie développée à partir des années 1990 et qui a soulevé dès 2008 [1], des questions sur son intérêt chez le patient hospitalisé. En 2013, des évaluations de type « Health Technology Assessment » ont été effectuées par l'agence malaise [2] et australienne [3] d'évaluation.

Méthode de travail :

Pour répondre à cette saisine, le secrétariat scientifique du CEDIT a réalisé une revue et une analyse de la littérature disponible jusqu'en janvier 2015, a pris l'avis d'experts du domaine (Pr. D. Logeart à Lariboisière et Dr. H. Bouvaist du CHU de Grenoble) et a rencontré le 24 novembre 2014 l'entreprise Gambro, fabricant d'un système Aquadex FlexFlow™ dédié spécifiquement à cette activité.

1. Aspects techniques

Le terme « ultrafiltration », utilisé dans la littérature médicale de langue anglaise, désigne de manière globale l'extraction d'eau du système vasculaire via une membrane, soit par hémodialyse utilisant une diffusion, soit par hémofiltration utilisant la convection, sans que l'on puisse distinguer entre les deux mécanismes. Par ailleurs, il est possible de privilégier au cours d'une séance d'hémodialyse soit la convection soit la diffusion, soit combiner les deux en proportion variable. Une extraction par dialyse péritonéale est également possible [4]

Le terme « aquaphérèse » (« aquapheresis » en anglais) désigne une ultrafiltration réalisée spécifiquement par le système Aquadex FlexFlow™ de la société Gambro utilisant le principe de l'hémofiltration (transport de liquide à travers la membrane dû principalement à la pression - effet de convection). Le système ne comporte pas de circuit extérieur de dialysat. La perméabilité du filtre a été choisie de façon à obtenir un filtrat au contenu en sodium égal au plasma, sans laisser passer les macromolécules biologiques et les



Figure 1 Système d'aquaphérèse Aquadex FlexFlow™

ions au-dessus d'une certaine taille.

La console et le circuit extracorporel du système d'aquaphérèse Aquadex FlexFlow™ sont présentés dans la figure 1. Le circuit extracorporel, schématisé dans la figure 2, comporte deux parties : un circuit principal et une branche ultra-filtrat

Circuit principal

1. Cathéter de prélèvement (veine périphérique)
2. Clip de fixation
3. Capteur de pression de perfusion
4. Pompe à sang
5. Détecteur d'air
6. Cartouche d'ultrafiltration
7. Capteur de pression
8. Clip de fixation
9. Cathéter de restitution veineuse

Branche ultra-filtrat

- A. Capteur de pression
- B. Détecteur de fuite de sang
- C. Pompe
- D. Poche de collecte de l'ultra-filtrat
- E. Dispositif de pesée de l'ultra-filtrat

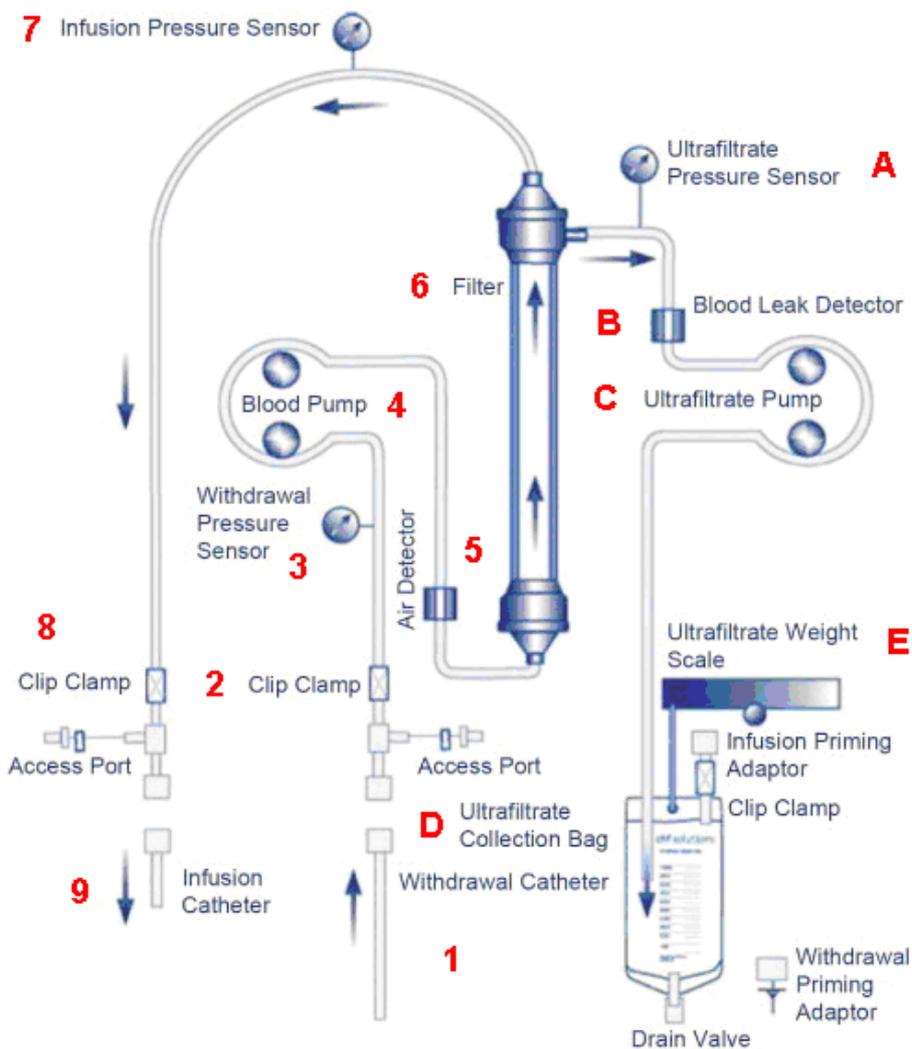


Figure 2: Schéma du circuit extracorporel

Le système d'aquaphérèse Aquadex, dont l'utilisation est moins contraignante qu'un système d'hémodialyse classique, implique l'existence d'un volume de sang extracorporel de 35 ml (100-300 ml pour l'hémodialyse conventionnelle), et se caractérise par un débit sanguin de 10 à 40 ml/min (100-300 ml/min pour l'hémodialyse conventionnelle) et un débit d'extraction pouvant être réglé entre 10 et 500 ml par heure, le prélèvement et la réinjection s'effectuent par des veines périphériques



Figure 3 : Abord veino-veineux utilisé pour certaines séances d'ultrafiltration

(Figure 3) alors que l'hémodialyse conventionnelle nécessite des cathéters de prélèvements et de perfusion de gros calibre, à poser dans les veines centrales ou dans l'artère fémorale. La cartouche de filtration de l'appareil Gambro consiste en une liasse de fibres creuses perméables à l'ultrafiltrat dont la quantité de liquide obtenue est mesurée par pesée.

Diffusion actuelle du système Aquadex en France : selon le fabricant Gambro, seulement trois établissements de soins publics (CHU de Grenoble –ayant fait l'objet du dépôt d'une lettre d'intention PHRC, Hôpital Edouard Herriot à Lyon et le CH d'Eaubonne) utilisent ce matériel. Aucun établissement privé n'est équipé.

2. Aspects médicaux

L'insuffisance cardiaque correspond à l'incapacité du cœur à fournir un débit sanguin adapté aux besoins de l'organisme. Elle peut être aiguë ou chronique, cette dernière pouvant s'accompagner de poussées aiguës. L'insuffisance cardiaque toucherait environ 1 à 2% de la population adulte des pays développés, avec une prévalence supérieure à 10% parmi les personnes ayant plus de 70 ans. Les causes sont diverses, la maladie coronaire étant la plus fréquente.

De par son mécanisme d'action, l'ultrafiltration pourrait s'inscrire naturellement dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive ou des poussées aiguës d'insuffisance cardiaque chronique. Son utilité dans la prise en charge des insuffisances cardiaques chroniques se pose également.

2.1. Bases physiopathologiques de l'ultrafiltration versus diurétiques

L'usage des diurétiques de l'anse est recommandé dès les premières étapes de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive, excepté chez les patients ayant une pression artérielle systolique trop basse ou en état de choc. Les diurétiques peuvent être administrés à des doses plus ou moins importantes et selon différents schémas, voie orale, injectable, éventuellement par administration à la seringue électrique (IVSE). Il n'y a pas de consensus sur les meilleures posologies ou voies d'administration, comme montré par exemple dans l'étude DOSE publiée par Felker en 2011 [5].

La place de l'ultrafiltration doit être définie par rapport à celle des diurétiques. Le but de ces deux méthodes étant de diminuer la volémie, la question du recours à l'ultrafiltration se pose autant durant la phase précoce que tardive de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive. Les phases tardives concernent les cas de résistance aux diurétiques, de recours à des drogues vasoactives ou de contre-indications aux diurétiques de l'anse à fortes doses.

Pour les patients en insuffisance cardiaque aiguë congestive, la résistance aux diurétiques peut être définie comme l'échec de l'adaptation du traitement diurétique (augmentation de doses et/ou choix d'une classe thérapeutique adéquate) afin d'obtenir une amélioration clinique substantielle. Cette définition est sujette à l'appréciation du clinicien. Néanmoins, il n'existe pas de définition consensuelle plus objectivable. Une revue de la littérature réalisée par l'équipe de ter Maaten [6] cite trois définitions de la résistance aux diurétiques : la persistance d'une surcharge malgré une augmentation des doses de diurétiques supérieures à 80 mg de furosémide par jour, une fraction excrétée de sodium inférieure à 0.2%, l'impossibilité d'éliminer au moins 90 mmol de sodium dans les 72 heures chez un patient ayant reçu une dose de furosémide équivalente à 2 prises per os de 160 mg par jour. Cette étude relève également des outils permettant de quantifier la réponse aux diurétiques comme la perte de poids par dose de diurétique ou encore la fraction excrétée de sodium. A ce jour, aucun de ces outils n'est validé. La résistance aux diurétiques continue donc d'être du domaine de l'appréciation du clinicien. Dans cette revue, ter Maaten rappelle également les éléments de physiopathologie pouvant expliquer le phénomène de résistance aux diurétiques, et il dresse une liste des différentes stratégies d'adaptation du traitement.

Pour essayer d'apporter des réponses, Felker a réalisé en 2012 [7] un état des lieux en mettant en rapport l'utilisation des diurétiques de l'anse et de l'ultrafiltration. L'auteur estime que l'ultrafiltration n'est pas uniquement un moyen d'obtenir une diminution de la volémie, compte tenu du mécanisme physiopathologique différent de celui des diurétiques. En effet, les diurétiques de l'anse inhibent la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé en bloquant le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} et Ca^{2+} . Ils augmentent le flux sanguin rénal et provoquent une redistribution du débit sanguin à l'intérieur du cortex rénal. Le système rénine-

angiotensine est impliqué. L'utilisation à long terme de diurétiques pourrait également entraîner un phénomène de freinage (« braking phenomenon ») pouvant être à l'origine d'une résistance.

Pour mettre en évidence cette différence de mécanismes d'action, une étude de 2006 chez 15 patients [8] a comparé les réponses, en termes de natriurèse et kaliurèse, obtenues avec les diurétiques IV et l'ultrafiltration. La concentration urinaire de sodium dans le cadre des diurétiques IV (moyenne 60 ± 47 mg/dL) était moindre que celle observée dans le cadre de l'ultrafiltration (moyenne 134 ± 8.0 mg/dL) ($p = 0.000025$). La concentration urinaire de potassium observée sous diurétiques IV (moyenne 41 ± 23 mg/dL) était plus importante que par ultrafiltration (moyenne 3.7 ± 0.6 mg/dL) ($p = 0.000017$). La concentration urinaire de magnésium sous diurétiques IV (moyenne 5.2 ± 3.1 mg/dL) était plus importante que par ultrafiltration (moyenne 2.9 ± 0.7 mg/dL) ($p = 0.017$). Ainsi, pour des volumes semblables, l'ultrafiltration permet d'obtenir une plus grande déplétion de sodium que les diurétiques de l'anse, sans provoquer une fuite de potassium ou de magnésium.

Dans un article de Regolisti en 2013 [9], les auteurs suggèrent que l'ultrafiltration modifie assez profondément la physiologie rénale et pourrait avoir des effets négatifs sur le fonctionnement rénal, surtout chez les patients ayant une insuffisance cardiaque décompensée.

On trouve également un essai chez 8 patients publié par Chung en 2014 [10], comparant l'évolution de patients recevant des diurétiques à ceux traités par ultrafiltration. Cet essai ne permet pas de tirer de conclusions cliniques, mais ne montre pas de différence de volume total ou de quantité de sodium éliminée. L'élimination d'un liquide isotonique par ultrafiltration s'est accompagnée de la production d'urines très diluées.

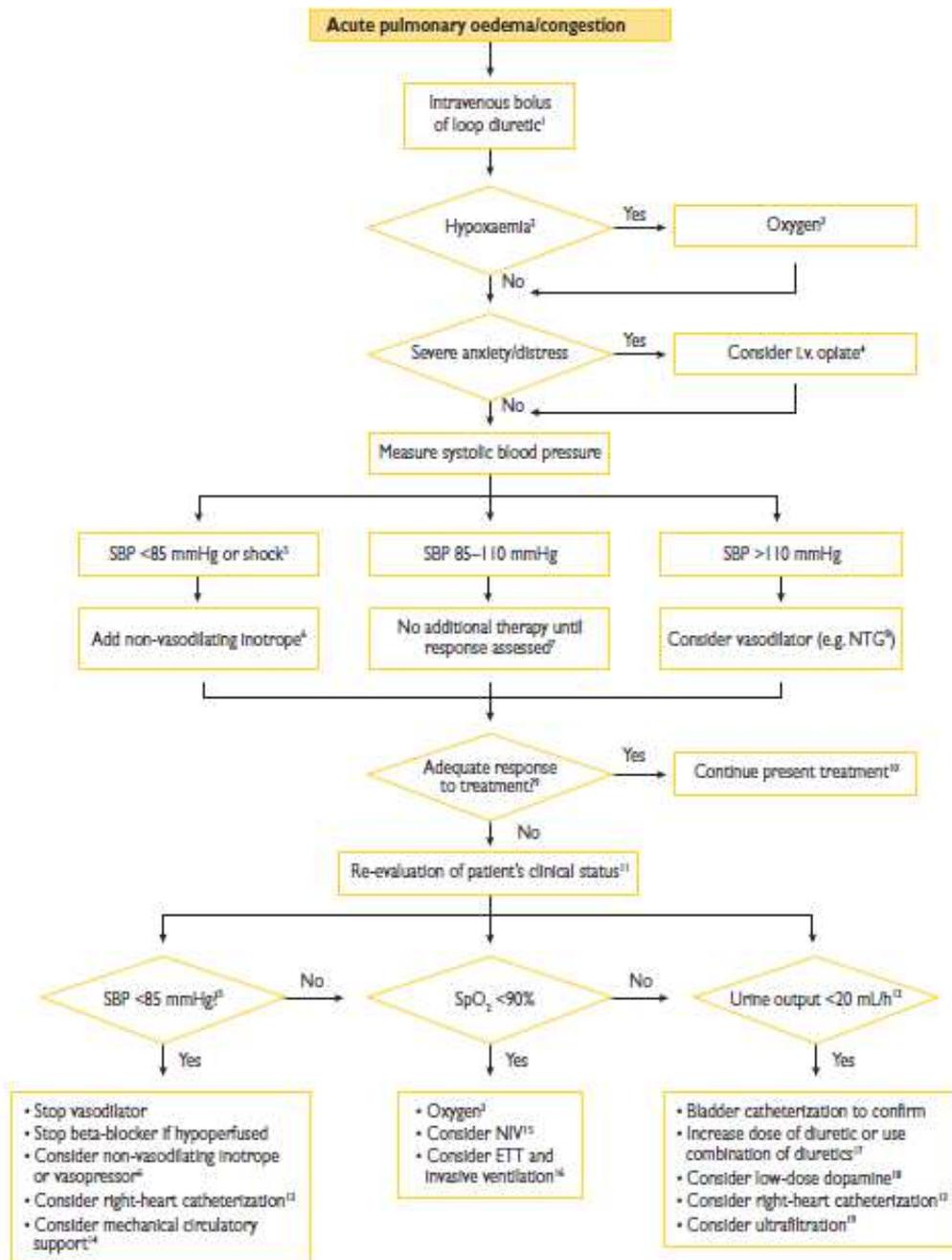
Selon les recommandations américaines de 2013 décrites ci-dessous, une concentration en électrolytes de l'ultrafiltrat est similaire à celle du plasma et une plus grande quantité de sodium peut-être éliminée que sous traitement diurétique.

2.2. Recommandations sur la place de l'ultrafiltration dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive

Comme déjà mentionné, l'ultrafiltration a un mécanisme d'action différent de celui des diurétiques de l'anse. Cette méthode pourrait donc être utilisée dans la prise en charge précoce de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive, en association ou non avec des diurétiques, comme dans la prise en charge plus tardive, par exemple lors d'une résistance aux diurétiques ou bien en association avec des moyens de réanimation plus importants.

L'ultrafiltration peut également être envisagée dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique chez des patients mal équilibrés par les traitements diurétiques et faisant l'objet d'hospitalisations itératives pour décompensation cardiaque.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque a fait l'objet de recommandations de la Société Européenne de Cardiologie en 2012 [11], avec un chapitre dédié à l'insuffisance cardiaque aiguë congestive. Les thérapeutiques clés identifiées sont les diurétiques et les médicaments vasoactifs, l'oxygénothérapie et la ventilation non invasive, selon un algorithme (cf. Figure 4) ci joint. Dans ces recommandations l'ultrafiltration est mentionnée comme une thérapeutique envisageable, habituellement utilisée chez les patients qui ne répondent pas ou qui sont résistants aux diurétiques. Cette recommandation est fondée sur la base de l'étude UNLOAD déjà décrite.



CPAP = continuous positive airway pressure; ETT = endotracheal tube; i.v. = intravenous; NIPPV = non-invasive positive pressure ventilation; NIV = non-invasive ventilation; NTG = nitroglycerine; PaO₂ = partial pressure of oxygen; SBP = systolic blood pressure; SpO₂ = saturation of peripheral oxygen.

Figure 3 : Algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive (ESC 2012)

Selon les recommandations de 2013 de l'American Heart Association [12], réalisée sur la base des principales études publiées jusqu'en 2012, l'ultrafiltration peut être proposée chez des patients présentant une surcharge volumique indéniable, afin de soulager les symptômes congestifs et réduire la surcharge liquidienne. Elle peut être utilisée également chez des patients présentant une insuffisance cardiaque réfractaire ne répondant pas au traitement médicamenteux.

2.3. Analyse des données disponibles sur l'ultrafiltration

Dans les études randomisées publiées depuis 2005 et analysées dans le présent rapport, RAPID-CHF, UNLOAD, Rogers 2008 et CARRESS-HF portent sur le système d'hémofiltration de la société Gambro. D'autres études portent sur des systèmes d'hémofiltration d'autres marques ou sur des systèmes d'hémodialyse.

2.3.1. L'ultrafiltration chez les patients en insuffisance cardiaque aiguë congestive

L'étude RAPID-CHF de 2005 [13] est un essai clinique randomisé ayant comme objectif d'évaluer la faisabilité et la tolérance de l'ultrafiltration chez des patients en insuffisance cardiaque aiguë, tous souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique NYHA III ou IV. Un groupe de 20 patients a bénéficié d'une séance unique d'ultrafiltration de 8h, un autre de 20 patients a été traité selon les standards médicaux classiques. Le critère principal de jugement était la perte de poids mesurée à 24h. Celle-ci a été de 2,5 kg dans le groupe ultrafiltration, versus 1,86 kg dans le groupe témoin ($p=0,240$). Le fait que l'ultrafiltration était limitée à une session de 8 heures peut avoir contribué au manque de signification. Aucun patient du groupe ultrafiltration n'a nécessité de médicament inotrope, contre 50% pour le groupe témoin. La fonction rénale était stable dans les deux groupes et l'efficacité clinique comparable. RAPID-CHF est donc une étude de faisabilité concluant à un intérêt potentiel de l'ultrafiltration en termes de perte de poids et de volume déplété.

L'étude de Rogers en 2008 (14) est un essai clinique randomisé dont l'objectif était d'étudier l'impact sur la fonction rénale de l'ultrafiltration versus diurétiques de l'anse, chez des patients en insuffisance cardiaque aiguë. L'étude avait inclus 9 patients dans le groupe ultrafiltration et 10 dans le groupe diurétiques. La technique d'ultrafiltration est peu décrite dans l'article : il est impossible de connaître la durée des séances et les débits horaires. La perte de poids moyenne était de 2,2 kg dans le groupe ultrafiltration et de 1,9 kg dans le groupe diurétique ($p=0,85$). L'originalité de cette étude consistait à évaluer la fonction rénale par débit de filtration glomérulaire mesurée par la clairance en iothalamate, et le RPF (« renal plasma flow ») mesurée par la clairance en para-aminohippurate (PAH). Les auteurs concluent à une absence de différence en termes d'impact sur la fonction rénale entre les deux groupes.

L'étude ULTRADISCO en 2011 (15) est un essai clinique randomisé ayant pour objectif de comparer l'ultrafiltration au traitement par diurétique chez des patients ayant une insuffisance cardiaque aiguë. Dans cette étude, 15 patients ont bénéficié d'une ultrafiltration et 15 d'un traitement diurétique. La durée médiane de l'ultrafiltration a été de 46 heures. Aucun des patients du groupe ultrafiltration n'a nécessité l'utilisation de diurétiques. Le groupe diurétique bénéficiait d'un traitement initial à forte dose (250 mg/24h) décru progressivement afin d'obtenir une perte volumique de 2 000 mL/jour. Les critères d'évaluation principaux ont été l'index cardiaque (« cardiac output index ») et le débit cardiaque (« cardiac power output ») mesurés par cathétérisme artériel type PRAM (« Pressure Recording Analytical Method »). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de perte de poids, de déplétion volumique et de créatininémie. On observe en revanche une augmentation de l'index ($p=0,014$) et du débit cardiaque ($p<0,001$) dans le groupe ultrafiltration et une diminution de l'aldostéronémie ($p<0,001$). Cette étude de petite taille suggère un effet bénéfique de l'ultrafiltration sur les marqueurs cardiaques, sans accroître l'aldostéronémie.

L'étude d'Hanna en 2012 (16) est un essai clinique randomisé comparant l'ultrafiltration aux traitements diurétiques dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë. L'étude a inclus 36 patients, NYHA III ou IV, dont 19 dans le groupe ultrafiltration et 17 dans le groupe diurétique. Durant cet essai, tous les patients étaient hospitalisés en unité de soins intensifs et bénéficiaient d'un cathétérisme par sonde de Swan Ganz pour surveiller l'hémodynamique. Le critère de jugement principal a été le temps moyen de traitement. L'objectif était d'obtenir une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO, ou « pulmonary capillary wedge pressure » ou PCWP) <18 mmHG au moins 4 heures consécutives. L'ultrafiltration était réalisée à une vitesse de 400 ml/heure les 6 premières heures puis diminué à 200 mL/h. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant au temps moyen de traitement entre les deux groupes ($p=0,081$). Ce résultat est à interpréter à la lumière des faibles effectifs de l'étude. De plus, le temps de sortie d'hospitalisation était de 4,53 jours pour le groupe ultrafiltration contre 9,13 jours pour le groupe diurétique ($p=0,019$). Le volume déplété était de 5 213 ml pour le groupe ultrafiltration contre 2 167 ml pour le groupe diurétique ($p=0,041$). Les auteurs concluent à une relative sécurité de l'ultrafiltration en termes de temps d'hospitalisation et de sécurité.

L'étude CUORE de Marenzi en 2014 (17) est un essai clinique ayant inclus 56 patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë congestive ayant pour but de comparer une prise en charge par ultrafiltration à celle d'un traitement diurétique. Le critère de jugement principal était le taux de ré-hospitalisation au bout d'un an. L'objectif était d'obtenir une déplétion supérieure à 2L et inférieure à 75% de la prise de poids estimée. La perte de poids a été semblable dans les deux groupes (7.5kg pour le groupe ultrafiltration versus 7.9 kg pour le groupe diurétique, $p=0,75$). Le risque de ré-hospitalisation dans l'année était moins important dans le groupe ultrafiltration (HR=0.14 [0.04 ;0.48], $p=0,002$). Les durées d'hospitalisation

n'étaient pas significativement différentes entre les groupes, avec une durée moyenne de 7.4 jours dans le groupe ultrafiltration versus 9.1 jours dans le groupe diurétique ($p=0.23$). Les auteurs ont conclu à la possibilité d'utiliser l'ultrafiltration en première ligne de traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive.

L'étude UNLOAD a fait l'objet de deux publications. La première (18) en 2007 est un essai clinique randomisé comparant le traitement par ultrafiltration à celui par diurétique chez les patients en insuffisance cardiaque aiguë congestive. La deuxième (19) en 2009 reprend les données de la précédente étude mais faisant cette fois la distinction dans le groupe diurétique entre diurétiques en continu et en bolus.

Dans l'étude de 2007, deux groupes de 100 patients (ultrafiltration et diurétiques) étaient comparés. Il était précisé que le groupe diurétique était hétérogène: en effet 68 patients recevaient des diurétiques en bolus IV, tandis que 32 les recevaient en IVSE. La perte de poids à 48h était en moyenne de 5.0 kg pour le groupe ultrafiltration contre 3.1 kg pour le groupe diurétique ($p=0.001$). Le volume déplété était de 4.6 L dans le groupe ultrafiltration contre 3.3L dans le groupe diurétique ($p=0.001$). Le taux de patients réhospitalisés dans les 90 jours était de 18% dans le groupe ultrafiltration contre 32% dans le groupe diurétique ($p=0.037$).

Dans l'article de 2010, reprenant les résultats de l'étude UNLOAD, les analyses ont été réalisées cette fois-ci dans les deux sous-groupes du groupe diurétique à savoir bolus IV ou IVSE. Une différence significative est relevée dans le groupe ultrafiltration versus le groupe diurétique en bolus IV (5.0 versus 2.9 kg, $p<0.001$), mais aucune différence n'avait été relevée dans le groupe diurétique IVSE (5.0 versus 3.6, $p>0.05$). Concernant le taux de réhospitalisation à 90 jours, aucune différence significative entre les groupes ultrafiltration et diurétique bolus (18% versus 29%) ou diurétique IVSE (18% versus 39%) n'a été observée.

Concernant l'étude UNLOAD de 2007, le groupe d'experts québécois avait remarqué dans son avis de 2008 (20) que cette étude, extrêmement intéressante, présentait toutefois quelques problèmes méthodologiques qui méritent d'être soulignés. En effet, la population étudiée semble présenter une insuffisance cardiaque plus stable que les patients normalement rencontrés en ICAD. Puisque l'instabilité hémodynamique est une complication potentielle du traitement par ultrafiltration, la sélection d'une population plus stable pourrait avoir causé un biais en faveur de ce traitement. Par ailleurs, aucun contrôle de la perte volumique totale n'a été effectué à la fin du traitement. Les effets bénéfiques de l'ultrafiltration dans la réduction du taux de ré-hospitalisation pourraient donc, tout au moins en partie, être le reflet d'une plus grande perte de volume dans le groupe soumis à ce traitement. Néanmoins, l'étude démontre qu'il est probablement possible d'induire une perte importante de volume, sans l'effet délétère sur la fonction rénale qu'entraînent les traitements diurétiques.

L'étude de Badawy en 2012 (21) est un essai clinique randomisé ayant comparé l'ultrafiltration (n=20) au furosémide (n=20), chez des patients en insuffisance cardiaque aiguë et sans instabilité hémodynamique, hospitalisés en unité de soins intensifs. La perte de poids ainsi que le volume moyen déplété étaient significativement plus importants chez les patients du groupe ultrafiltration (respectivement $p < 0.05$ et $p < 0.01$). La durée d'hospitalisation en soins intensifs était plus faible pour le groupe ultrafiltration ($p < 0.05$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de mortalité à 30 jours.

L'étude CARRESS-HF de 2012 (22) est un essai clinique randomisé ayant comparé l'ultrafiltration (n=96) aux diurétiques (n=96) sur la perte de poids et la diminution de la créatininémie mesurés à 96 heures, chez des patients avec une insuffisance cardiaque aiguë et une insuffisance rénale aiguë. Le choix des auteurs, portant sur un schéma d'ultrafiltration fractionné, s'est fait sur des critères organisationnels (mentionnés dans la discussion) La variation moyenne du taux de créatininémie par rapport à l'inclusion a été de +0.23 mg/dL (soit 20.3+/-61.9 $\mu\text{mol/L}$) dans le groupe ultrafiltration et de -0.04 mg/dL (soit -3.5+/-46.9 $\mu\text{mol/L}$) dans le groupe diurétiques ($p=0.003$). Concernant la variation de poids, elle a été en moyenne de 5,5 kg dans le groupe ultrafiltration et de 5,7 kg dans le groupe diurétiques ($p=0.58$). L'étude concluait à une différence entre les deux groupes quant au critère bi-dimensionnel. Toutefois, cette différence repose principalement sur la dimension de variation de la créatininémie. Un des critères secondaire était la survenue d'événements indésirables. L'étude concluait que le taux d'événements indésirables était de 72% dans le groupe ultrafiltration contre 53% dans le groupe diurétique ($p=0.03$). Le détail des événements indésirables montre que cette différence s'explique plus par la survenue d'événements infectieux intercurrents (sepsis, pneumopathie). Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de mortalité entre les deux groupes. Il n'a pas été mentionné dans la discussion l'influence de séances d'ultrafiltration fractionnées sur la survenue de complications. La mortalité à 60 jours était de 17% dans le groupe ultrafiltration contre 13% dans le groupe diurétique ($p=0.47$). Le critère composite décès ou ré-hospitalisation a été de 38% dans le groupe ultrafiltration contre 35% dans le groupe diurétique ($p=0.96$). Les auteurs concluent que l'ultrafiltration aggravait la fonction rénale et ne permettrait pas d'obtenir, en termes de perte de poids, un bénéfice supplémentaire par rapport au traitement diurétique.

2.3.2. L'ultrafiltration chez les patients en insuffisance cardiaque chronique

Les études d'Agostoni sont des études de physiopathologie chez des patients en insuffisance cardiaque chronique sans dysfonction rénale ni événement aigu. L'ultrafiltration utilisait un débit de 500 à 600 mL/h pour des volumes déplétés autour de 1 600 mL. Le critère d'arrêt de l'ultrafiltration était défini selon une mesure de pression obtenue par cathétérisme cardiaque. Il faut noter que les patients pouvaient recevoir des médicaments inotropes et que l'ultrafiltration était réalisée en unité de soins intensifs.

L'étude d'Agostoni en 1993 (23) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'ultrafiltration chez 36 patients en insuffisance cardiaque chronique NYHA II ou III. Ces patients étaient stables depuis au moins 6 mois,. Tous ont reçu du furosémide (moyenne=66.7 mg/jour). Une randomisation avait conduit à établir deux groupes de 18 patients, le groupe A bénéficiait d'une unique séance d'ultrafiltration durant l'hospitalisation initiale en soins intensifs, le groupe B était simplement surveillé. La séance d'ultrafiltration générait un débit de 600mL/h et était poursuivie jusqu'à la diminution de 50% de la pression dans l'oreillette droite par rapport à la valeur initiale du patient (mesurée par cathétérisme, type Swan-Ganz). Les patients bénéficiaient d'un suivi à J4, J30, J90 et J180 par épreuve d'effort, spirométrie, échographie cardiaque, radiographie thoracique et dosage de noradrénaline plasmatique. Seule l'ultrafiltration a permis de réduire la pression de l'oreillette droite ($p < 0.001$), de diminuer la pression artérielle moyenne au repos , de diminuer la noradrénaline mesurée en décubitus dorsal et d'augmenter la capacité vitale.

L'étude d'Agostoni de 1994 (24) est une étude physiopathologique qui avait pour objectif de comparer deux méthodes (ultrafiltration versus furosémide) de réduction de la volémie chez des patients insuffisants cardiaque chronique NYHA II ou III. Huit patients ont bénéficié d'une ultrafiltration à 500mL/h, et 8 patients ont bénéficié d'un protocole de furosémide IV (bolus de 160 mg suivi d'une IVSE de 1mg/min), A 3 mois, le groupe ultrafiltration présentait une perte de poids moyenne de 1.5 kg alors que le groupe furosémide gagnait en moyenne 1 kg. Cette étude présente également des hypothèses majeures sur les effets comparatifs physiologiques de l'ultrafiltration et du furosémide. Concernant la concentration plasmatique de noradrénaline, l'ultrafiltration engendrait une augmentation rapide lors de la séance, puis après 24h cet effet s'estompait, tandis que l'action du furosémide était prolongée durant 4 jours. Concernant la rénine plasmatique, l'ultrafiltration avait un effet moyen quasi nul durant 4 jours, tandis que le furosémide causait une augmentation durable des concentrations de rénine. Concernant l'aldostéronémie, l'ultrafiltration diminuait les concentrations tandis que le furosémide l'augmentait. En conclusion, l'ultrafiltration provoquait un stimulus plus important mais bref que le furosémide sur les concentrations plasmatiques de noradrénaline tandis que son effet sur le système rénine-angiotensine était plus faible que celui du groupe furosémide.

L'étude d'Agostoni de 1995 (25) a mis en évidence un lien entre ultrafiltration et amélioration de la fonction pulmonaire. Quarante-deux patients ont participé à cette étude dont 17 dans le groupe ultrafiltration (groupe A), 17 dans le groupe témoin (groupe B) et 8 perdus de vue à 3 mois. Le groupe ultrafiltration bénéficiait d'une unique séance à 600 mL/h afin d'obtenir une diminution de 50% de la pression dans l'oreillette droite. Les patients du groupe témoin recevaient simplement le traitement habituel (IEC, diurétique, digoxine). Une évaluation était faite à 3 mois avec spirométrie et épreuve d'effort. Selon ces auteurs, il semblerait que pour certains patients l'effet de l'ultrafiltration agirait non seulement sur la fonction cardiaque mais également sur la fonction pulmonaire, en améliorant la VO2 max, capacité vitale et la VEMS.

Les études d'Agostoni ont utilisé un système d'ultrafiltration de type hémodialyse (Gambro system AK-10) nécessitant des hospitalisations en unité de soins intensifs. Or l'arrivée de systèmes d'ultrafiltration type hémofiltration a permis d'envisager son utilisation en soins ambulatoires.

La première étude de faisabilité retrouvée est l'étude SAFE de 2003 (26). Elle a évalué 21 patients qui ont reçu 25 traitements au cours desquels on a extrait plus de 1 litre de liquide sur une période de 8 heures, et ce, en soins ambulatoires, en soins intermédiaires ou en soins intensifs. En moyenne, on a retiré plus de 2 600 ml de liquide par période d'ultrafiltration. Cette étude a utilisé le système d'ultrafiltration type Simple Access Fluid Extraction (SAFE) UFC 100 avec un débit sanguin de 40 mL/min. L'étude a démontré qu'il est possible de procéder à l'extraction rapide de liquide extracellulaire et intravasculaire par voie périphérique, de façon sécuritaire et sans complications.

L'étude de Sheppard en 2004 (27) est une série de 19 patients insuffisants cardiaques NYHA 4, résistants aux diurétiques et réfractaires aux traitements conventionnels, suivis pendant 1 an. Les patients étaient traités par ultrafiltration : 5 par dialyse péritonéale, les autres par hémodialyse. Après ultrafiltration, la proportion de patients inotrope-dépendants est passée de 86,4% à 36,8% ($p < 0,05$), le nombre de ré-hospitalisations à 1 an est passé de 2,6 à 0,3 ($p < 0,05$), et la classe moyenne NYHA est passée de 4 à 3,1 ($p < 0,05$). Le taux de survie à 1 an était de 63,2%, soit 7 patients dont 4 décès liés à l'ultrafiltration (péritonite, hémopéritoine, infection, et fistule artério-veineuse). Les méthodes d'ultrafiltration utilisées dans cette étude étaient invasives.

Une équipe du CHU de Grenoble s'est intéressée à l'utilisation de l'ultrafiltration dans la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque chronique par le réseau ville-hôpital RESIC 38. Un PHRC-I a été proposé en 2014 pour évaluer l'intérêt de séances d'ultrafiltration sur 8h toutes les 4 à 8 semaines pendant 12 mois en hôpital de jour dans le cadre du réseau RESIC 38. Leur démarche s'inscrit dans le cadre d'un réseau régional multidisciplinaire (cardiologues, psychologues, diététiciens...) de prise en charge et de suivi des patients en insuffisance cardiaque chronique. Le Dr Bouvaist a été contactée à ce sujet. Le PHRC-I n'a finalement pas été retenu malgré des retours positifs concernant l'évaluation scientifique. Actuellement, leur utilisation de l'ultrafiltration s'adresse à des patients NYHA 4 en attente de greffe cardiaque. Elle concernerait, pour le réseau RESIC 38, entre 10 et 15 patients par an (environ 1 patient / mois). Les patients rapportent une certaine satisfaction concernant les séances d'ultrafiltration, leur permettant de pouvoir être pris en charge, sous certaines réserves, en ambulatoire.

L'utilisation de l'ultrafiltration en ambulatoire dans la prise en charge palliative de l'insuffisance cardiaque chronique est donc un problème d'actualité.

2.4. Etudes en cours ou non publiées

Selon la base de données d'études cliniques clinicaltrials.gov (consultée le 19 novembre 2014), le fabricant Gambro a mis en place en 2011 une étude intitulée AVOID dont la finalité était de déterminer si les patients présentent moins d'épisodes d'insuffisance cardiaque après traitement par aquaphérèse qu'après un traitement par diurétiques intraveineux avec un suivi jusqu'à 90 après sortie de l'hospitalisation initiale. L'épisode d'insuffisance cardiaque était défini comme un retour à l'hôpital, clinique ou service des urgences pour traitement de symptômes d'insuffisance cardiaque. Cette étude a été clôturée en 2014 avec comme cause indiquée un trop faible nombre d'inclusion. Aucune analyse n'a été réalisée concernant les données collectées et l'abandon de cette étude n'est pas en lien avec des problèmes de sécurité.

2.5. Méta-analyses disponibles

Comme décrit plus haut, l'utilisation des diurétiques et de l'ultrafiltration ont fait l'objet de plusieurs études (essais) comparatives, randomisées, ayant montré des résultats et des bénéfices variables. Plusieurs auteurs ont donc effectué des méta-analyses dont trois sont disponibles : celle de Wen en 2013 (28), celle de Zhi 2013 (29) et celle de Kwong en 2014 (30). La publication de la méta-analyse récente réalisée par De Vecchis (31) n'a pas pu être obtenue. Ces méta-analyses utilisent les études de façons différentes, comme le montre le tableau 1.

Essai	Méta-analyse		
	Wen & al. (2013)	Zhi & Liang (2013)	Kwong & Yu (2014)
RAPID-CHF	Oui	Oui	Oui
UNLOAD	Partiel	Oui	Partiel
Rogers 2008	Oui	Non	Oui
ULTRADISCO	Oui	Oui	Oui
Badawy 2012	Non	Non	Non
Hanna 2012	Non	Oui	Oui
CARRESS-HF	Oui	Oui	Oui
CUORE	Non	Non	Partiel

Tableau 1: Utilisation des études disponibles par les méta-analyses.

Le choix des études retenues par chacune des méta-analyses conduit aux remarques suivantes :

- Aucune méta-analyse n'utilise les résultats de Badawy de 2012.
- Seul Zhi se réfère aux deux articles donnant les résultats de UNLOAD, les autres ne se référant qu'à l'article de 2007.
- Kwang ne fait que mentionner l'étude Cuore sur la base d'abstracts de congrès, sans en exploiter les résultats, la publication formelle n'étant intervenue qu'après la réalisation de la méta-analyse.
- Kwong retient les résultats des études sur l'ultrafiltration de patients en insuffisance cardiaque chronique (on note toutefois que ces études n'apparaissent pas dans les tableaux agrégeant les résultats annoncés). De même, il utilise (à tort) les résultats de l'étude réalisée par Chung sur l'effet du furosémide lors d'une ultrafiltration.

Par ailleurs, on relève que si Zhi et Kwong utilisent un modèle méta-analytique à effets aléatoires, Wen ne le fait que lorsqu'un « test » préalable met en évidence une hétérogénéité des résultats. Ce postulat d'homogénéité paraît irréaliste compte tenu de l'hétérogénéité des populations étudiées et des résultats obtenus.

La compilation des caractéristiques des études (table 1 de l'article de Kwong) montre une assez grande hétérogénéité en termes de définition des témoins et de la population cible. De même, les critères de jugement ne sont pas très homogènes (Cf. articles + table 3 de Kwong).

Ce paragraphe décrit plus en détails la méta-analyse de Kwong 2014 qui semble la plus complète et la mieux présentée : celle-ci a trouvé douze études sur l'efficacité et la sécurité de l'ultrafiltration dans l'insuffisance cardiaque, comportant 659 patients et correspondant à une durée de suivi allant de 36 heures à 12 mois.

Comparé au groupe contrôle, l'ultrafiltration est associée à une élimination de liquide (différence moyenne de 1,28 litres, IC 95% de 0,43 à 2,12, $p = 0.003$) et une perte de poids significatives (différence moyenne de 1,23 kg, IC 95% de 0,03 à 2,44, $p = 0.04$), mais sans effet significatif sur la mortalité toutes causes confondues (OR 1,08, IC 95% de 0,63 à 1,86, $p = 0,77$) et la ré-hospitalisation toutes causes confondues (OR 0.89, IC 95% de 0,39 à 2.00, $p = 0,77$).

Aucune différence significative n'a été observée quant à l'évolution du niveau de la créatinine ou aux demandes de soins non programmées. L'analyse des événements indésirables est restée sans conclusion puisqu'une seule étude fournissait des données exploitables.

Les auteurs concluent que pour les patients ayant une insuffisance cardiaque décompensée aiguë, l'ultrafiltration est efficace pour réduire la charge liquidienne et le poids corporel sans apporter de bénéfice significatif sur la mortalité et le taux de ré-hospitalisation. Les preuves actuellement disponibles issues d'études randomisées, limitées, montrent le besoin d'études rigoureuses évaluant également la morbi-mortalité sur une longue période, afin de déterminer la place de l'ultrafiltration dans le traitement de patients atteints d'insuffisance cardiaque décompensée aiguë pour lesquels le traitement conventionnel est un échec ou est contraindiqué.

Une mise à jour de la méta-analyse de Kwong, éliminant les articles consacrés à la prise en charge des patients chroniques et incluant les données dont les auteurs ne disposaient pas, ne modifie pas les conclusions que l'on peut en tirer : l'ultrafiltration permet d'augmenter la perte de liquide et de poids chez des patients pris en charge pour insuffisance cardiaque aiguë, sans que l'on puisse mettre en évidence des effets sur la morbidité ou la mortalité.

2.6. Résumé médical

En ce qui concerne la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée, les éléments retrouvés dans la littérature (analyse des études et méta-analyses disponibles) montrent des résultats parfois inconsistants et contradictoires (32). Bien que supérieure en matière de réduction de la surcharge liquidienne et du poids corporel, l'ultrafiltration n'a pas d'impact clinique supérieur démontré (mortalité, atteintes rénales, ré-hospitalisations) par rapport au traitement par diurétiques intraveineux. Toutefois dans le cas des patients pour lesquels le traitement diurétique intraveineux était inefficace, l'ultrafiltration est une alternative utile, même si sa place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée ne soit pas actuellement clairement établie.

Un article (33) publié en juin 2013 conclut à juste titre : « *Ultrafiltration is an option that may be considered instead of diuretics for treating volume overload in the setting of acute decompensated heart failure (ADHF). However, major gaps in knowledge remain and include short and long-term safety, patient impact, and cost-effectiveness of this approach compared with diuretic management. In particular, issues related to venous access, systemic anticoagulation and bleeding risk, and acute kidney injury need to be explored in larger patients cohorts. Patients with ADHF who are truly refractory to diuretic therapy also deserve further study* ». Les auteurs notent la grande hétérogénéité des patients atteints d'insuffisance cardiaque décompensée aiguë, d'où la difficulté diagnostique et le manque de compréhension fine de la physiopathologie et notent que des travaux futurs visant des sous-catégories de patients, pourraient rencontrer plus de succès que les stratégies mises en œuvre jusqu'alors. Par ailleurs les mêmes auteurs concluent leur article en constatant qu'à présent les initiatives pour améliorer le processus et la qualité des soins offrent les meilleures perspectives pour réduire la charge de morbidité que constitue l'insuffisance cardiaque décompensée aiguë.

En ce qui concerne la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique, la place de l'ultrafiltration n'est actuellement pas définie. Elle n'a pas été envisagée dans les recommandations européennes. Et pour cause, la prise en charge palliative des insuffisances cardiaques chroniques ne fait pas l'objet de consensus. En effet, il est difficile de déterminer à partir de quel moment une prise en charge de ce type est indiquée. La situation des patients en attente d'une greffe cardiaque est également difficile. Dans le cas du recours aux moyens mécaniques de suppléance circulatoire, l'ESC décrit 5 situations : situation d'urgence dans

l'attente d'une décision thérapeutique définitive (« Bridge to decision », BTD), situation de suppléance en situation d'éligibilité à une transplantation (« Bridge to candidacy », BTC), prise en charge pré-transplantation des patients hautement instables (« Bridge to transplantation », BTT), convalescence dans l'attente d'une restauration suffisante de la fonction cardiaque (« Bridge to recovery », BTR) et enfin stade palliatif terminal chez les patients non éligibles à une transplantation (« Destination therapy », DT). C'est dans ce cadre de réflexion que pourrait être envisagé le recours à l'ultrafiltration.

3. Aspects économiques et médico-économiques

Peu de données médico-économiques ont été trouvées. Selon Ross (34) et Kazory (35) l'aquaphérèse fait appel à du matériel à usage unique d'un coût unitaire de \$ 900, supérieur par exemple aux filtres pour hémodialyse. Les auteurs constatent que l'ultrafiltration peut fonctionner en mode veino-veineux et éventuellement en hospitalisation de jour. Les coûts indirects ne sont pas spécifiques à l'ultrafiltration sauf éventuellement la formation du personnel ainsi que la maintenance du matériel. Les deux éléments susceptibles d'influencer l'équilibre économique d'un traitement par ultrafiltration sont la durée d'hospitalisation et le taux de complications.

Dans un autre article, Bradley (36) décrit un modèle explorant l'hypothèse d'une réduction des coûts lors de l'ultrafiltration par rapport à un traitement par diurétiques, grâce à une réduction du taux de ré-hospitalisation. Les données cliniques et économiques avaient été déduites de l'étude UNLOAD, étude dans laquelle les patients traités par ultrafiltration avaient une moindre probabilité d'avoir recours à hospitalisations de jour ou conventionnelle (les méta-analyses les plus récentes indiquent au contraire qu'il n'y a pas de baisse des ré-hospitalisations associées au traitement par ultrafiltration). Cette étude conclut que malgré la réduction des hospitalisations, il est peu probable que l'ultrafiltration se traduise par des réductions de coût, avec par ailleurs une discordance entre les perspectives sociétales, celle du payeur ou celle de l'hôpital.

Une analyse médico-économique a été réalisée dans le cadre d'une évaluation québécoise (37) de 2008 qui repose sur les données de l'étude UNLOAD, appliquée à un total de 10 442 hospitalisations pour insuffisance cardiaque .

Il était estimé que l'ultrafiltration seule permettrait d'économiser environ 775 \$ (soit environ 551 euros) par patient traité comparativement aux soins standards. En tenant compte des indications et des contre-indications de l'ultrafiltration, il était estimé qu'environ 5 à 10 % des patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë décompensée pourraient être éligibles à un traitement par ultrafiltration suivi d'une prise en charge médicamenteuse ambulatoire. Ceci représentait entre 500 et 1 000 personnes éligibles annuellement. En réduisant ainsi la durée

d'hospitalisation et le nombre de ré-hospitalisations, l'ultrafiltration permettrait de réaliser ainsi une économie pouvant aller jusqu'à 775 000 \$ par an (551 000 euros).

Ces résultats ne peuvent pas être transposés en l'état à la France et leur analyse repose sur les résultats de l'étude UNLOAD qui était favorable à l'ultrafiltration.

Une évaluation britannique a été effectuée par le National Health Service en 2007 (38) accompagnée d'une note technique en 2008 (39). Sur les bases des données de l'étude UNLOAD, le coût par patient traité avec le système Aquadex Flexflow™ était estimé à £1379, contre £771. A l'AP-HP le codage le plus probable associé à l'utilisation de l'aquaphérèse est « séance d'ultrafiltration plasmatique » (FEJF009) dont le tarif est de 44.53 €, codage qui n'a été utilisé que dans 25 cas en 2012. Selon le fabricant un kit à usage unique d'une durée d'utilisation maximale de 72 heures coûte environ 700€ (15 fois le tarif de l'acte dans la CCAM).

En conclusion, les résultats des études médico-économiques disponibles sont peu concluants (résultats différents entre l'analyse médico-économique québécoise et la britannique) et dépendent des spécificités des systèmes de soins. Par ailleurs, la perspective dans laquelle l'analyse est réalisée (locale hospitalière ou plus générale de l'Assurance Maladie) peut influencer fortement le résultat obtenu.

4. Aspects organisationnels

L'intégration de l'aquaphérèse doit faire l'objet d'une réflexion multidisciplinaire au sein de l'hôpital et d'une formation spécifique des personnels engagés. Il semblerait que l'aquaphérèse peut être réalisée dans certaines conditions en structure de soins légers type hôpital de jour.

Comme déjà discuté, l'utilisation de l'hémodiafiltration pourrait réduire les hospitalisations mais cet élément ne ressort pas clairement des différentes études.

Selon les recommandations américaines : « *Cost, the need for veno-venous access, provider experience, and nursing support remain concerns about the routine use of ultrafiltration. Consultation with a nephrologist is appropriate before initiating ultrafiltration, especially in circumstances where the nonnephrology provider does not have sufficient experience with ultrafiltration* ».

Selon les travaux du groupe québécois, « *L'Aquadex™ est conçu et prévu pour être utilisé dans des milieux de soins intermédiaires, voire en clinique ambulatoire. Compte tenu des réglages bas des paramètres de débit, il ne provoque pas d'instabilité hémodynamique chez le patient. Son utilisation, comparable à celle d'une pompe à perfusion, semble être relativement simple en ce qui a trait à la manipulation et à la programmation. Au moment de l'arrivée de la nouvelle technologie dans un centre hospitalier, il est recommandé que l'infirmière responsable de la supervision se voie attribuer un seul patient; il lui sera ainsi plus facile d'utiliser l'appareil de façon sécuritaire et d'assurer la surveillance clinique requise. C'est l'approche adoptée par les*

grands centres américains. Lorsque le personnel infirmier est familiarisé avec la technologie et que l'utilisation de l'appareil est maîtrisée, on pourra passer à un ratio d'une infirmière pour trois patients. Ainsi à moyen terme, contrairement à l'hémodilution, l'utilisation de cet appareil spécifique à l'ultrafiltration seule ne nécessitera pas de ressources infirmières supplémentaires. La supervision médicale de l'ultrafiltration, par cet appareil, peut être faite par un intensiviste, un interniste, un cardiologue ou par un néphrologue. »

Cette recommandation estime que l'introduction d'un tel dispositif dans une unité légère doit s'accompagner d'une formation dédiée du personnel infirmier. Elle fait référence à un article publié en 2007 dans une revue de soins infirmiers (40) relatant l'expérience de 4 ans du Sharp Memorial Hospital de San Diego, ayant pris en charge 120 patients en insuffisance cardiaque aiguë congestive résistant aux diurétiques. Cette étude n'est pas disponible pour le CEDIT.

La note technique du National Health Service (NHS) de 2008 concernant le système Aquadex aborde le point de vue organisationnel. Il cite des expériences d'utilisateurs : « *We are doing the therapy on a general cardiology ward as I felt it important we prove that the system does not require ITU/HDU care. Impressions are favourable. The system is very easy to set up (with on screen guides); we have only used it with peripheral cannulae and have not required so far to put a central line in. It seems to work well and ultrafiltration of between 1800-3000mL of fluid has been obtained each time with no complications or patient harm. The controls are intuitive and simple to use. If we do adopt it, I feel our nursing staff will be able to operate it independent of rep support within a short time* ». L'utilisation en 2008 du système d'ultrafiltration Aquadex™ était assez confidentiel en Grande Bretagne même si les utilisateurs ne semblaient pas avoir de grave problème de prise en main.

5. Conclusion et discussion

Sur l'aspect médical, les éléments retrouvés dans la littérature concordent et estiment que l'ultrafiltration n'a pas démontré sa supériorité par rapport aux diurétiques intraveineux, en termes de réduction de mortalité, réduction des atteintes rénales, réduction des ré-hospitalisation. Toutefois dans le cas des patients pour lesquels le traitement par diurétiques intraveineux a échoué, l'ultrafiltration peut être une alternative utile et une réponse à un besoin non couvert. Cette technologie devrait donc être réservée aux seuls patients insuffisants cardiaques décompensés avec surcharge volémique significative qui sont résistants aux diurétiques intraveineux;

Le CEDIT estime que malgré les études réalisées ces dernières années, l'aquaphérèse pourrait faire l'objet d'une étude randomisée rigoureuse visant des paramètres judicieusement choisis et de puissance suffisante, afin d'établir clairement les avantages et les inconvénients ainsi que la population cible bénéficiant le plus de cette prise en charge.

Les éléments médico-économiques disponibles dans la littérature sont très succincts mais indiquent que l'ultrafiltration est plus coûteuse que le traitement par diurétiques intraveineux ceci sauf allègement notable des soins avec cette technologie, pour l'instant non démontré. Il est à noter que les diurétiques ne sont pas un bon comparateur en cas de résistance ou de contre-indication à ce type de traitement.

Il semblerait utile d'établir un registre français ou à l'AP-HP de l'utilisation de l'ultrafiltration /aquaphérèse afin d'évaluer les résultats et le rapport coûts-bénéfices de ces procédures adaptées au système de santé français;

Du point de vue organisationnel, il serait important de prendre en considération le niveau de structuration des services prenant en charge des patients en insuffisance cardiaque « réfractaire », afin d'intégrer cette technologie dans un programme qui favorise l'optimisation des ressources et d'assurer le suivi ambulatoire post-ultrafiltration de ces patients. De même, il serait intéressant d'envisager la nomination dans ces services d'une personne-ressource responsable de la gestion du programme d'ultrafiltration en place et de son fonctionnement adéquat. Il pourrait également être envisagé d'organiser la mise en œuvre de projets pilotes d'application de l'ultrafiltration seule en milieu ambulatoire dans certains centres hospitaliers spécialisés ayant les ressources physiques et humaines adéquates pour l'évaluer.

Il convient également de distinguer la place de l'ultrafiltration dans la prise en charge curative de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive, de celle dans la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque chronique suivis au long cours par une structure de type réseau ville-hôpital.

6. Recommandations du CEDIT

Compte tenu des données disponibles, le CEDIT recommande :

- Donner la possibilité à l'AP-HP d'acquérir et d'utiliser le système d'aquaphérèse Aquadex FlexFlow™ de la société Gambro, pour des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive qui ont une contre-indication ou résistent au traitement médicamenteux, notamment par diurétiques. En effet, chez ces patients, l'aquaphérèse permettrait de répondre à un besoin non complètement couvert et constituerait une alternative thérapeutique utile.
- Cette technologie devrait être installée dans un nombre limité de centres prenant en charge ce type de patients et où les contraintes organisationnelles et la coopération entre les différents professionnels de santé permet d'espérer des résultats favorables.
- Selon les données économiques disponibles, le coût d'une prise en charge impliquant cette technologie dépasserait celui de l'acte CCAM correspondant à cette activité. Dans

le cas où cette technologie serait adoptée à plus large échelle, une démarche visant à revaloriser l'acte ou les GHS correspondants pourrait être envisagée.

- Malgré les études déjà disponibles, une étude visant à mieux préciser la place de l'aquaphérèse dans la stratégie thérapeutique et à identifier les patients pouvant bénéficier au mieux de cette technologie serait utile. Si une évaluation nationale était envisagée, un PHRC avec un critère secondaire économique ou éventuellement un PRME seraient adaptés à l'évaluation de l'aquaphérèse au stade actuel de son développement.

Bibliographie

1. Peterangelo M. Incorporating aquapheresis into the hospital setting: a practical approach. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2008 Fall;23(4):168-72
- 2 http://www.moh.gov.my/index.php/database_stores/store_view_page/30/205
- 3 Health Policy Advisory Committee on Technology. Technology Brief. Aquadex FlexFlow™: Ultra-filtration for patients with decompensated heart failure. February 2013
http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP148.pdf?bcsi_scan_628cd39dca2568d2=0&bcsi_scan_filename=WP148.pdf
4. Viglino G et al. Peritoneal ultrafiltration in congestive heart failure—findings reported from its application in clinical practice: a systematic review. *J Nephrol*. 2015 Jan 14.
5. Felker GM et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805
6. Jozine M. ter Maaten, Mattia A. E. Valente, Kevin Damman, Hans L. Hillege, Gerjan Navis & Adriaan A. Voors. Diuretic response in acute heart failure—pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nature Reviews Cardiology* 12,184–192 (2015) doi:10.1038/nrcardio.2014.215
7. Felker GM et al. DOSE - Diuretics and Ultrafiltration in Acute Decompensated Heart Failure. *JAMA Cardiology* Vol 59, No 24 (2012). Doi:10.1016/j.jacc.2011.10.910
8. Ali SS et al. Enhanced sodium extraction with ultrafiltration compared to intravenous diuretics. Paper presented Heart Failure Society of America 2006 Scientific Meeting; September 11, 2006; Seattle, WA
9. Regolisti G, Fiaccadori E. Ultrafiltration in acute decompensated heart failure: friend or foe for the kidney? *J Nephrol*. juin 2013;26(3):421 6.
10. Chung ES et al. A pilot study of target weight guided treatment in acute heart failure using ultrafiltration or usual care: effect on sodium removal. *Korean Circ J*. 2014 May;44(3):156-61.
11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787-1847
http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/33/14/1787.full.pdf?bcsi_scan_628cd39dca2568d2=0&bcsi_scan_filename=1787.full.pdf
12. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure
<http://circ.ahajournals.org/content/128/16/e240.full.pdf+html>
13. Bart BA et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the relief for acutely fluid-overloaded patients with decompensated congestive heart failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2043–6
14. Rogers HL et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:1–5
15. Giglioli C et al. Effects of ULTRAFiltration vs. DIureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOmpensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:337–46

-
16. Hanna MA et al. Extracorporeal ultrafiltration vs. conventional diuretic therapy in advanced decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2012;18:54–63
 17. Marenzi G et al. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial. *J Card Fail.* 2014 May;20(5):378.e1-9
 18. Costanzo MR et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 13;49(6):675-83.
 19. Costanzo MR et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure (UNLOAD) Investigators. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *Card Fail.* 2010 Apr;16(4):277-84. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.009
 20. Kazory A et al. The UNLOAD trial: a "nephrologic" standpoint. *J Am Coll Cardiol* 2007 August 21;50(8):820-1
 21. Badawy SSI, Fahmy A. Efficacy and cardiovascular tolerability of continuous veno-venous hemodiafiltration in acute decompensated heart failure: a randomized comparative study. *J Crit Care.* févr 2012;27(1):106.e7 13
 22. Bart BA et al; for the Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296–304
 23. Agostoni PG et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J. Am Coll Cardiol* 1993 ;21 :424-31
 24. Agostoni PG et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994;96:191–9.)
 25. Agostoni PG et al. Lung–heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:793–8
 26. Jaski BE. Et al. Peripherally inserted veno-venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *Journal of Cardiac Failure* 2003 ;9(3) :227-231
 27. Sheppard R et al. Intermittent outpatient ultrafiltration for the treatment of severe refractory congestive heart failure. *J Card Fail* 2004;10(5):380-383
 28. Wen H. et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretic therapy to treat acute heart failure: a systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs.* oct 2013;13(5):365 73
 29. Zhi Q, Liang JC. Diuretics and ultrafiltration in acute heart failure syndrome. *Int Heart J.* 2013;54(6):390 4
 30. Kwong JSW, Yu C-M. Ultrafiltration for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 15 mars 2014;172(2):395-402.

-
31. De Vecchis R et al. Efficacy and safety assessment of isolated ultrafiltration compared to intravenous diuretics for acutely decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis *Minerva Cardioangiol.* 2014 Apr;62(2): 131-46
- 32 Marenzi G1, Kazory A, Agostoni P. Ultrafiltration for congestive heart failure: the past and the present. *Curr Opin Cardiol.* 2015 Jan 8.
33. Givertz M. and al., Acute Decompensated Heart Failure : Update on New and Emerging Evidence and Directions for Future Research. Consensus Statement. *Journal of Cardiac Failure.* Vol. 19. No.6. 2013
34. Ross EA et al. Ultrafiltration for acute decompensated heart failure: cost, reimbursement, and financial impact. *Clin Cardiol.* mai 2011;34(5):273 7.
35. Kazory A, Bellamy FB, Ross EA. Ultrafiltration for acute decompensated heart failure: financial implications. *Int J Cardiol.* 9 févr 2012;154(3):246 9.
36. Bradley SM, Levy WC, Veenstra DL. Cost-consequences of ultrafiltration for acute heart failure: a decision model analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* nov 2009;2(6):566 73.
37. L'ultrafiltration appliquée au domaine de l'insuffisance cardiaque. Rapport du groupe d'experts en insuffisance cardiaque du réseau québécois de cardiologie tertiaire, Québec, Octobre 2008 <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2008/08-906-04.pdf>
38. Ultrafiltration therapy for fluid overload in heart failure, Evidence review, Centre for Evidence-based Purchasing. NHS, Dec. 2007
http://www.google.fr/url?url=http://nhscep.useconnect.co.uk/ShowDocument.ashx%3Fid%3D54%26i%3Dtrue&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=TjzKVKiHH4OAU_-dg7AF&ved=0CBkQFjAA&sig2=FL0jZv85UMWslnDwR0K4zA&usg=AFQjCNF39Z48lcOw9Uiubafehj2Z5X0Aw
39. CHF Solutions Aquadex Flexflow ultrafiltration system. Evaluation report, Centre for Evidence-based Purchasing. NHS, Jan. 2008
http://www.google.fr/url?url=http://nhscep.useconnect.co.uk/ShowDocument.ashx%3Fid%3D118%26i%3Dtrue&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=TjzKVKiHH4OAU_-dg7AF&ved=0CB4QFjAB&sig2=z85irRCAdiEvm5g_wR3XDw&usg=AFQjCNGbXWfBpacvgMmUsajMiQOau08EbA
40. Walsh CT, Wagemester D. Peripheral ultrafiltration for patients with volume overload: A Center's 4-Year experience. *Crit Care Nurs Q.* 2007;30(4):329-336